Omaggio dell'A.

ISTITUTO ANATOMO PATOLOGICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
DIRETTO DAL PROF. A. BONOME

SULL' IMPORTANZA

DEI

BLASTOMICETI NEI TUMORI

OSSERVAZIONI

DEL PROF. A. BONOME



VENEZIA — TIP. FERRARI — 1898

ISTITUTO ANATOMO PATOLOGICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
DIRETTO DAL PROF. A. BONOME

SULL' IMPORTANZA DEI BLASTOMICETI NEI TUMORI

OSSERVAZIONI

DEL PROF. A. BONOME



VENEZIA — TIP. FERRARI — 1898

Estratto dagli Atti del R. Istituto Veneto di scienze, lettere ed arti

Tomo IX, Serie VII. — 1897-98

Sono ormai numerose le osservazioni che hanno confermato la presenza dei blastomiceti entro tessuti patologici e specialmente fra i prodotti dell' infiammazione e nei neoplasmi propriamente detti. Quantunque ad alcune varietà di questi fermenti non si possa negare un certo potere patogeno, quando siano introdotti in sufficienti quantità in determinate specie di animali, e quantunque anche nell'uomo sieno stati registrati casi di processi infiammatorî e di neoformazioni semplici prodotte da blastomiceti, si è ben lungi dall'aver provato che la causa dei neoplasmi maligni debba attribuirsi a certe varietà di questi parassiti.

L' azione patogena di alcuni blastomiceti ricavati in coltura pura dal centro di tumori maligni, specialmente di cancri, anche non ulcerati, è stata studiata nei comuni animali d'esperimento (Sanfelice (1), Busse (2), Maffucci e

(1) SANFELICE — *Ueber eine für Thiere pathogene Sprosspilzart und die morphologische Uebereinstimmung welche sie bei ihren Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebs conidien zeigt.* — Centralblatt fur Bact. und Parasit. Bd. XVIII, pag. 113. — *Sull' azione patogena dei blastomiceti come contributo all' eziologia dei tumori maligni.* — Annali d' igiene sperimentali. Vol. V, fasc. II, vol. VI, fasc. II e III. Roma 1895-96.

(2) BUSSE — *Ueber Parasitäre Zelleinschlusse und ihre Zuchtung.* — Centralbatt für Bakt. und Parasit. Bd. XVI, 1894.

BUSSE — *Ueber Saccharomyces hominis.* — Virchow's Archiv aprile 1895.

Sirleo [1], Roncali [2], Rabinowitsch [3], Curtis [4], Binaghi [5] ed altri) come pure è stata saggiata l' influenza di certi blastomiceti ricavati da frutta in decomposizione ed è stato studiato il destino dei così detti lieviti e fermenti varî entro l'organismo animale (G. Gilkinet) [6], senza che si sia potuto provare che alcuna di queste varietà sia da considerarsi come la causa specifica del cancro o del sarcoma.

Negli animali d'esperimento (cani, conigli, ratti, polli) non si è mai constatato in seguito all'inoculazione di colture di blastomiceti ricavati da tumori maligni lo sviluppo di una neoplasia eguale a quella d'onde proveniva la varietà di parassiti adoperata. D'altra parte riuscirono negativi i numerosi innesti fatti negli animali con frammenti di tumori maligni.

Che delle neoformazioni connettive od epiteliali possano persistere lungo tempo con caratteri di relativa benignità, pur contenendo dei blastomiceti è anche un fatto stato osservato, il quale starebbe in una certa contraddizione coi reperti ottenuti da parecchi patologi dall'esame di molti

(1) Maffucci e Sirleo — *Osservazioni ed esperimenti intorno ad un blastomiceto patogeno con inclusione dello stesso nelle cellule dei tessuti patologici*. Policlinico 1895.

Maffucci e Sirleo — *Sulla causa infettiva blastomicetica dei tumori maligni*. Il policlinico novembre dicembre 1897.

(2) Roncali — *Sopra particolari parassiti rinvenuti in un adeno carcinoma dell' ovaio*. Il Policlinico anno 1895 pag. 182.

(3) Rabinowitsch — *Esperienze d' inoculazione dei blastomiceti nei topi*. Zeitschrift f. Hygiene und Infektionskrank. 1895 Bd. XXI, fas. I.

(4) I. Curtis — *Contribution à l' étude de la saccharomycose humaine*. Annales de l' Institus Pasteur 25 aout 1896.

(5) R. Binaghi — *Ueber des Vorkommen von Blastomyceten in den Epitheliomen und ihre parasitäre Bedeutung*. Zeitschrift für Hygiene und Infektionsk. XXIII, 1896.

(6) G. Gilkinet — Archives de méd. esperim. et d' anatomie pathologique t. IX, n. 5 1897.

cancri e sarcomi. Tale contraddizione più che ad una differenza nelle proprietà biologiche delle singole varietà di parassiti può forse spiegarsi col differente modo di reagire degli elementi dei tessuti invasi dal parassita, e quindi colla qualità degli elementi stessi, non essendo noi autorizzati a ritenere a priori che il modo di comportarsi delle cellule dei varî epiteli e connettivi sia identico di fronte ad una medesima specie di blastomiceti, nè che il loro modo di reagire presenti delle differenze in rapporto colle varie epoche di sviluppo.

L'esistenza di blastomiceti entro un tumore od entro degli essudati non rappresenta un fatto sufficientemente sicuro per farci concludere che quello sia l'elemento patogeno, potendovi essere trasportato dopo che il processo morboso é già sviluppato.

Per quali vie questo trasporto possa aver luogo, quale influenza esercitino i blastomiceti sopra le cellule proprie dei tumori e quindi sull'ulteriore decorso del tumore stesso è ciò che non è ancora stato bene determinato.

Anche l'influenza che i blastomiceti ricavati dai tumori dell'uomo hanno sopra i tessuti normali e sopra i neoplasmi dell'uomo stesso, nei quali un primo esame non aveva rivelato la presenza di cellule blastomicetiche non è ancora stata determinata. D' altra parte i risultati ottenuti dagli sperimentatori sull' azione patogena delle varie specie di blastomiceti nei tessuti degli animali sani non hanno condotto a conclusioni sempre concordi. La reazione dei tessuti animali ed il destino dei blastomiceti inoculati sono stati diversamente interpretati.

Nell'anno decorso ho compiuto una serie di ricerche intese a determinare in primo luogo la frequenza colla quale i blastomiceti si possono rinvenire nei tumori della più differente struttura ed in secondo luogo l' importanza biologica che ai suddetti blastomiceti si possa attribuire.

Ho dapprima rivolto la mia attenzione a cancri ed a sarcomi i quali ad un certo periodo del loro sviluppo d'un

tratto avevano dato una metastasi generale sotto forma di un'eruzione nodulare, simile a quella che si osserva per il tubercolo.

Ho voluto cioè studiare anzitutto dei tumori che esagerano d'un tratto i loro caratteri di malignità, determinando rapidamente la morte, senza che il tumore primitivo mostrasse di aver subito un brusco accrescimento o modificazioni di sorta.

I casi di tumori a rapida diffusione con eruzioni metastatiche nodulari multiple disseminate in parecchi organi sono, a mio avviso, quelli che meglio si prestano per lo studio della coesistenza di un elemento parassitario fra od entro le cellule del neoplasma, e nei quali il reperto positivo dei blastomiceti potrebbe avere una speciale importanza per spiegare il rapido diffondersi del neoplasma.

Questi casi però si offrono di rado all' osservazione; ond'è che le indagini non si possono fare che in un numero limitato e le conclusioni non possono essere assolute.

Oltre a questi casi, che nel corso di un anno e mezzo potei studiare in numero di tre, estesi le mie osservazioni a 22 altri cancri e sarcomi a decorso variamente lungo nei quali la metastasi non si era effettuata o si era compiuta da qualche tempo, non generalizzata ed a nodi secondarî piuttosto grandi.

A queste ricerche eseguite più recentemente, seguendo il doppio metodo dell'esame microscopico e dell'isolamento dei blastomiceti in culture pure sopra terreni artificiali, debbo associare un'altra serie di indagini fatte alcuni anni or sono col solo esame microscopico di parecchi tumori tolti sia dal cadavere sia dall'uomo vivente.

Ecco pertanto i risultati ottenuti dalle osservazioni intese a dimostrare la presenza dei blastomiceti nei tumori:

1.° Un cancro ulcerato del collo e del corpo uterino con diffusione alle pareti della vescica, al peritoneo, con nodi metastatici al fegato e con una confluente eruzione miliare in ambedue i polmoni, eruzione che al tavolo ana-

tomico potevasi confondere con una tubercolosi miliare disseminata. I noduli metastatici ed il tumore primitivo diedero sviluppo sull' agar al glucosio di un blastomicete a colonie bianco grigiastre rilevate a guisa di cono sulla cui sommità notavasi spesso una piccola infossatura irregolare come risultante dallo scoppio di una vescichetta.

2.° Un carcinoma mammario in un uomo, carcinoma recidivo sul luogo ed ulcerato. Mentre l'infiltrazione cancerigna locale era relativamente leggiera esisteva un' estesa eruzione nodulare nei polmoni, nel fegato, nella milza e nei reni. Le colture diedero sviluppo ad una varietà di blastomicete a colonie bianche, splendenti: quelle allestite coi noduletti dei polmoni e della milza erano pure.

3.° Un carcinoma ulcerato della faringe diede sviluppo di una varietà di blastomicete bianco.

4.° Un grosso sarcoma dello spazio maxillo faringeo coltivato sia dall'individuo vivente, sia dal cadavere, non diede sviluppo ad alcuna colonia di blastomiceti.

5.° Un cancro ad epitelio pavimentoso ulcerato del prepuzio con distruzione del glande e di quasi tutta la verga diede risultato negativo.

6.° Un sarcoma endoteliale dei plessi coroidei con diffusione al cervelletto diede sviluppo ad una varietà di blastomicete bianco a colonie piccole, piane.

7.° Due cancri papillomatosi ulcerati del collo uterino studiati ripetutamente durante la vita non diedero sviluppo di alcun blastomicete; negativo riuscì del pari il reperto microscopico.

8.° Tre cancri della mammella nella donna ripetutamente studiati, in diversi periodi, diedero risultato negativo.

9.° Un carcinoma primitivo della testa del pancreas diede sviluppo a colonie piccole bianco-grigiastre di blastomiceti.

10.° Un adeno-carcinoma primitivo del fegato non diede alcun sviluppo.

11.° Un adenoma deostruente dell'intestino retto, pro-

fondamente ulcerato lasciò crescere soltanto colonie di bacteri.

12.° Quattro cancri ulcerati dello stomaco non mostrarono nelle numerose colture allestite contenere alcuna varietà di blastomiceti.

13.° Due cancri papillomatosi della mucosa vescicale diedero pure risultati negativi.

14.° Un adeno carcinoma primitivo del rene, quantunque non studiato col mezzo delle colture, lasciò scorgere all'esame microscopico delle sezioni numerosi blastomiceti. Sul reperto di questo caso ritorneremo fra breve.

15.° Un cancro primitivo dell'esofago, nel quale a poca distanza dall' ulcera neoplastica esisteva un' eruzione sub miliare di nodulini neoplastici. Anche in questo caso non furono fatte le colture del tumore — nelle sezioni del medesimo all'esame microscopico si rinvennero però molti blastomiceti.

In complesso adunque furono 23 i tumori esaminati ed il reperto positivo relativamente alla presenza dei blastomiceti ottenni in sette casi cioè in sei cancri ed in un sarcoma endoteliale, tutti presi dal cadavere.

Riferirò ora brevemente alcuni dettagli che mi fu dato rilevare nei casi a reperto positivo. Tra questi un certo interesse offre il caso che fu oggetto della prima osservazione sopra riferita, il quale, come dissi, riguarda un cancro primitivo dell'utero, che poco tempo prima della morte aveva determinato un'eruzione miliare di noduli metastatici in molti organi interni (polmoni, fegato, reni, milza).

Tutte le colture allestite sull'agar coi giovani noduli cancerigni diedero sviluppo a colonie di un blastomicete. I caratteri di queste colonie sull' agar glucosato sono un po' differenti da quelli dei blastomiceti finora descritti. Infatti le medesime mostrarono fino dai primi giorni una spiccata tendenza ad elevarsi pigliando una forma conica e dopo pochi giorni molte colonie presentarono alla sommità del cono una piccola infossatura a margini irregolari

come se fosse risultata dallo scoppio di una vescicola. Nei giorni successivi le varie colonie fondendosi insieme pei loro margini davano origine ad una patina bianco giallastra, vischiosa a superficie irregolare anfrattuosa per il confluire di piccole cavità che andavano formandosi alla superficie. Non è improbabile che la comparsa di tali piccole escavazioni fosse dovuta alla produzione di bollicine di gaz durante la fermentazione dello zucchero contenuto nel terreno di nutrizione. Nelle colture fatte in brodo zuccherato compariva alla superficie un po' di schiuma.

Le cellule blastomicetiche esaminate senza artificio di colorazione presentavano quasi tutte il doppio contorno; il loro protoplasma era omogeneo, jalino, ed in molte di esse si scorgeva un'area centrale rotondeggiante, meno intensamente rifrangente la luce a contorni netti e d'aspetto omogeneo, area che potrebbe considerarsi come un nucleo, quantunque d'aspetto omogeneo. Nelle colture state in termostato per 6-7 giorni non era difficile scorgere degli elementi di forma irregolarmente ovalare che mostravano alla superficie qualche sporgenza protoplasmatica entro la quale si notava un piccolo granulo meno rifrangente la luce ed avente il medesimo aspetto del supposto nucleo. Talune cellule erano di forma allungata e presentavano due nuclei verso le estremità del corpo cellulare e più piccoli di quelli che soglionsi rinvenire entro le cellule rotonde in stato di riposo.

In alcune vecchie colture sopra mezzi solidi, parzialmente essicate da alcuni mesi si è notato che molte cellule conservavano le loro forme rotondeggianti; il nucleo però in alcune cellule che si sono rigonfiate non è più visibile e l'intiero elemento ha assunto un aspetto omogeneo jalino, pur conservando il doppio contorno. Alcuni di questi elementi presentano un prolungamento od una specie di appendice a coda che talora è perfettamente jalina e talora contiene uno o due granuli. Queste forme che si rinven-

gono nelle vecchie colture rassomigliano a quelle che si rinvengono nei tessuti neoplastici degli animali e dell'uomo.

L'esame microscopico fatto a fresco di frammenti del tumore primitivo e dei più giovani noduli metastatici disgregati in una semplice soluzione fisiologica od in una soluzione sodo-metilica rilevò la presenza di un discreto numero di corpi jalini a doppio contorno, taluni dei quali contenenti nell'interno un gruppetto di granuli od un corpicciuolo meno rifrangente la luce. Indubbiamente trattavasi di blastomiceti.

Le sottili sezioni di frammenti del tumore primitivo e dei nodi secondari fissati in vari mezzi furono trattate con diversi metodi di colorazione, specialmente con colorazioni doppie, allo scopo di differenziare fra le cellule del neoplasma gli elementi parassitari.

I più interessanti preparati ottenni dalle sezioni di giovani nodi cancerigni del polmone e del fegato giovandomi della doppia colorazione coll' ematossilina e colla fucsina acida e differenziando con debole soluzione idroalcoolica di acido picrico. — I blastomiceti erano assai più numerosi entro i noduli secondarî miliari di recente formazione che non nel tumore primitivo e nei nodi più vecchi. La loro distribuzione non era uniforme e non mostrava avere alcun rapporto col grado di degenerazione delle cellule cancerigne.

Rispetto alla sede ho potuto notare che nei noduli più recenti i blastomiceti si rinvenivano più facilmente entro le cellule cancerigne che non fuori di esse e nello stroma connettivo. Nei vasi sanguigni non mi fu dato vederne; neppure potei vederne nel connettivo delle parti circostanti immediatamente i noduli neoplastici. — Esaminando tratti di parenchima polmonare che si trovavano immediatamente sul limite di alcuni dei nodi neoplastici migliari ho notato che in taluni punti l'epitelio era proliferato e che le cellule del medesimo apparivano più grandi del normale a protoplasma jalino ed a nucleo fortemente

tingibile. Entro alcune di queste cellule si potè notare un blastomiceto bene differenziato dal nucleo.

Quanto alla forma ed al volume dei blastomiceti ho notato che quelli che si trovavano entro le cellule cancerigne erano piccoli e rotondi, laddove quelli situati entro lo stroma connettivo o fra le cellule cancerigne degenerate erano più grandi fino ad 8-9 μ e spesso di forma ovale. Molti di essi presentavano la parte centrale, corrispondente al nucleo, più intensamente tingibile della periferia. Il doppio contorno non era bene visibile nei blastomiceti contenuti entro le cellule cancerigne, mentre lo si potè rilevare nei blastomiceti liberi, specialmente in preparati a doppia colorazione, bene differenziati.

Dal punto di vista dei caratteri di forma e del volume nonchè dei rapporti dei blastomiceti colle cellule del cancro trovai oltremodo interessante il reperto ottenuto dall'esame microscopico di un adeno carcinoma primitivo del rene rinvenuto in un individuo morto di pneumonite fibrinosa. Il tumore di un colorito grigiastro, aveva sede nel rene, destro, era della grandezza di un uovo di gallina e presentava nel suo spessore una cavità a guisa di ciste, la quale rilevava sulla superficie del viscere ed era ricoperta dalla capsula fibrosa. In questa cavità si conteneva un liquido sieroso sanguinolento.

Frammenti del tumore raccolti dal cadavere non ancora putrefatto vennero fissati sia in alcool sia in soluzione di subblimato in bicromato di potassa al 3 °|o. Nelle parti di tumore non ancora in preda alla necrobiosi si notava che le cellule contenute entro i nidi erano piuttosto grandi di forma irregolare, appiattite e mostravano ciascuna uno a tre nuclei bene tingibili, rotondi e muniti di grosso nucleolo. In alcuni tratti del tumore, ove le cellule cancerigne apparivano bene conservate scorgevansi entro le medesime le più svariate e bizzarre forme di blastomiceti, in numero vario da uno a quattro, bene differenziate dai nuclei. Le forme che predominavano erano rotonde od ovali ; se ne

riscontrarono però anche di allungate, ad estremità arrotondate e con degli strozzamenti in diversi tratti della loro lunghezza, nonchè delle forme a biscotto od a pera. Studiando queste modificazioni di forma del parassita ho potuto convincermi che non tutte stavano in rapporto colla moltiplicazione per divisione del parassita stesso, ma che talune erano la conseguenza della degenerazione e del disgregamento. Un certo numero di parassiti notavasi anche in parti del tumore le cui cellule erano in stato di necrobiosi. Nello stroma, che era composto di trabecole connettive piuttosto sottili, riscontrai soltanto pochissimi parassiti.

Un altro reperto interessante dal punto di vista delle modificazioni di forma e di struttura dei blastomiceti e dei loro rapporti colle cellule del tumore ottenni in un caso di carcinosi miliare subacuta disseminata ai polmoni, alla milza, ai reni, al fegato ed ai muscoli in un uomo che presentava un cancro recidivo alla regione mammaria. In questo caso mentre il neoplasma recidivato sulla cicatrice era di dimensioni molto piccole, tanto che riducevasi ad una leggiera infiltrazione dell'antica cicatrice, superficialmente ulcerata, si aveva una molto estesa disseminazione di giovani noduli neoplastici in molti organi interni.

Da tutte le colture allestite con questi noduli, oltre che da quelle preparate nell'infiltrazione neoplastica della vecchia cicatrice si ottenne sviluppo di un blastomicete a cellule piuttosto grandi rotonde, molto diverse per aspetto dai comuni fermenti dell'aria, le quali presentavano il nucleo ed il doppio contorno molto spiccati. Sopra l'agar semplice e zuccherato le colonie erano rotonde, umide, bianco grigie, e rilevate a guisa della testa di un chiodo, coi contorni netti e regolari. Tali colonie non presentavano al centro l'ombelicatura come quelle dell'altro blastomiceta isolato dal precedente caso di carcinosi miliare acuta disseminata; le medesime nelle colture più vecchie si apparivano fuse insieme dando luogo ad una patina, che verso la parte centrale tendeva ad assumere una colorazione gialliccia.

Per la facilità colla quale questo blastomicete presentava delle modificazioni d'indole degenerativa entro il tumore e pel modo di reagire alle varie sostanze coloranti mi è sembrato che il medesimo fosse analogo alla varietà così detta *lithogenes* del Sanfelice (1), o del *vitro simile degenerans* di Rocali (2).

L'esame microscopico delle sezioni sia del tumore recidivato nella regione mammaria, sia dei noduli secondarî, trattate con vari metodi a doppia colorazione lasciò rilevare come i blastomiceti fossero discretamente numerosi e più facilmente si rinvennissero nello stroma e fra le cellule del cancro che non entro le medesime.

Nei nodi più vecchi i blastomiceti apparivano di volume maggiore, di forma rotondeggiante o policiclica, d'aspetto jalino con stratificazioni concentriche attorno ad un'area meno rinfrangente la luce e colorantisi diffusamente colle soluzioni di colori basici di anilina.

In alcune sezioni si rinvenivano degli ammasssi irregolari o policiclici, jalini, risultanti dalla unione di più corpi jalini rotondeggianti in cui era talora possibile riconoscere delle striature concentriche, formate da una sostanza meno rifrangente la luce. Le striature concentriche erano talora interrotte da cumuli di minutissimi granuli, i quali si distribuivano anche fra i vari strati concentrici. Per la loro disposizione questi ammassi si dovevano interpretare come degli aggregati di blastomiceti degenerati. In ciò le mie osservazioni confermerebbero i risultati ottenuti da Sanfelice, D'Anna ed altri.

(1) Sanfelice — *Ueber einen nênen pathogenen Blastomyceten, welcher innerhatb der Gewebe unter Bildung kalkartig aussehender Massen degeneriert.* Centralbl. f. Bact. un Päras. XXIII, Bd. 1895 n. 17-18.

(2) Roncali — *Di un nuovo blastomiceto isolato da un epitelioma della lingua e dalle metastasi di un sarcoma della ghiandola mammaria ecc. ecc.* Bollettino della R. Accademia medica di Roma 1896.

Questi accumuli di blastomiceti degenerati od in via di degenerazione ho potuto vedere anche nei preparati fatti a fresco per disgregazione di frammenti del tumore suaccennato in una soluzione fisiologica di cloruro di sodio debolmente glicerinata. In alcuni preparati nei quali la doppia colorazione era bene riuscita ho potuto differenziare tra di loro i varî strati onde il corpo del blastomicete era costituito : alcuni degli strati mostravano la stessa affinità per la safranina che mostrava la parte centrale più degenerata del blastomicete ; altri strati mostravano una maggiore affinità per la picronigrosina.

Questa varietà di blastomiceti, analoga al *lithogenes* ed al *vitro simile* rinvenni sempre nello stroma oppure negli alveoli in mezzo alle cellule cancerigne bene conservate. Le forme degenerate abbondavano in quei tratti ove lo stroma connettivo appariva in stato di sclerosi, cioè in corrispondenza del tumore recidivato alla regione mammaria.

I blastomiceti che si riscontravano invece nei noduli cancerosi di data più recente (noduli della milza, dei polmoni, dei reni) erano più piccoli, d' aspetto non sempre omogeneo, jalino e bene tingibili.

Di questi soltanto pochi rinvenni entro le cellule proprie del cancro; la maggior parte si trovava libera fra le cellule cancerigne, oppure entro lo stroma connettivo, senza che si potesse notare una differenza, rispetto al numero, tra le parti di stroma nelle quali vi era una leggiera infiltrazione infiammatoria e quelle che ne erano prive.

Per la disposizione di struttura, cioè per il doppio contorno, spesso nettamente dimostrabile, per la striatura, e per i loro rapporti non era lecito confondere questi blastomiceti con dei prodotti di degenerazione delle cellule cancerigne.

Ricerche sperimentali

Confermato così il fatto dell'esistenza dei blastomiceti in tumori provenienti specialmente dal cadavere umano mi sono fatta la domanda se la presenza di questi microfiti fosse realmente collegata alla genesi del tumore oppure non, e se in quest'ultimo caso la penetrazione del blastomicete nel tessuto del tumore fosse un fatto in rapporto colla morte, oppure si fosse verificata già durante la vita e quale significato potessero avere per il patologo i parassiti. Sia che la penetrazione dei blastomiceti entro un tumore venga considerata come l'effetto di una diffusione post-mortale, sia che la si voglia ritenere avvenuta intra vitam in qualsivoglia epoca o periodo di sviluppo del tumore, bisognerebbe ammettere che il tessuto di certi neoplasmi si presti meglio dei tessuti normali ad essere invaso dai blastomiceti. Ed ove non si sia fino ad oggi autorizzati a considerare questi fitoparassiti come la causa dei tumori maligni, non essendo state fornite di ciò sufficienti prove, non ci è possibile da un lato di disconoscere la possibilità di penetrazione dei blastomiceti nei tumori appartenenti ad un individuo vivente, sia attraverso le ulcerazioni del tumore, sia lungo i vasi sanguigni del medesimo, nè è possibile negare a priori una certa influenza di questi blastomiceti sull'ulteriore evoluzione del neoplasma.

Lo studio delle proprietà patogeniche di varie specie di blastomiceti isolati in colture pure da tumori maligni dell'uomo o di altri animali è stato oggetto di accurate ricerche da parte specialmente di Sanfelice, Busse, Rabinowitsch ed altri ed ha condotto alla conclusione che se le varie specie di blastomiceti isolate non furono in grado, in seguito alla loro inoculazione agli animali d'esperimento, di determinare la formazione di veri e propri tumori identici a quelli d'onde furono ricavati, non risultarono però

del tutto innocue a certi animali, essendo anzi in taluni, come alle cavie ed ai topi, riusciti a determinare la morte in pochi giorni, con moltiplicazione dei blastomiceti in vari organi.

Il modo di comportarsi nei varî animali dei blastomiceti isolati sia dai tumori maligni, sia dalle frutta in decomposizione è molto variabile, e senza voler negare che certe specie siano capaci di irritare gli elementi, eccitandoli alla neoformazione, non si può oggidì sostenere che da questa semplice irritazione possa originarsi direttamente un vero e proprio tumore.

Ciò che manca assolutamente oggidì si è lo studio dell'influenza dei blastomiceti sopra i neoplasmi già sviluppati. E tale studio non sembrami affatto privo d'interesse, poichè i blastomiceti potrebbero avere nessuna importanza nella genesi dei tumori, ma potrebbero averne invece nel decorso dei tumori stessi e nel loro destino. Per ciò stimo far cosa utile esporre qui i risultati di alcune esperienze intraprese sopra tumori, nei quali l'esame il più rigoroso eseguito ripetutamente prima d'iniziare l'esperimento non aveva accertata la presenza di blastomiceti nel tessuto dei tumori stessi.

Prima però di riferire i risultati di queste mie esperienze, che ritengo siano le prime del genere, trovo opportuno accennare brevemente ai risultati ottenuti coll'inoculazione agli animali d'esperimento di colture di blastomiceti che ero riuscito ad isolare da parecchi tumori, nonchè ottenuti coll'innesti di frammenti di tumori freschi nei quali esistevano dei blastomiceti.

A. *Inoculazioni di colture pure di blastomiceti.* — Fu studiata l'azione patogena di tre varietà di blastomiceti isolati rispettivamente da due casi di carcinosi miliare subacuta generalizzata, in seguito a cancro dell' utero ed a cancro della mammella e da un caso di cancro primitivo

della faringe. Gli animali scelti per gli esperimenti furono cavie, conigli, cani.

Le inoculazioni furono fatte in varia maniera, adoperando ora materiale di coltura disgregato e sospeso in acqua sterile, insieme alla quale veniva iniettato con una piccola siringa nello spessore degli organi, ora invece usando la densa e vischiosa patina dei blastomiceti, introducendola mediante l'ago di platino entro i parenchimi di organi messi a nudo, o spalmandola alla superficie di mucose integre o previamente irritate od anche parzialmente depitelizzate. La serie di queste esperienze è stata molto numerosa, avendo per iscopo di studiare non solo il modo di reagire dei vari tessuti normali alla presenza dei blastomiceti e la loro influenza generale nei diversi animali, ma ancora di ricercare le modificazioni ed il destino dei blastomiceti stessi entro i tessuti.

Le prime colture che inoculai furono quelle del blastomicete isolato dal cancro ulcerato del collo e del corpo uterino, nonchè dai numerosi noduli metastatici miliari dei polmoni e del fegato (vedi Osservaz. I[a] dell'elenco sopracitato).

Le cavie si mostrarono molto sensibili a questi blastomiceti, tanto che quasi tutte quelle inoculate o nel peritoneo, o sotto cute od in vari organi interni morirono (una quarantina circa). I conigli si mostrarono alquanto più resistenti, ed i cani non reagirono che con leggieri e transitori disturbi locali.

Nelle cavie si notarono non soltanto delle alterazioni in corrispondenza della località d'innesto, ma eziandio dei fenomeni generali, come distrofie, marasmo, e metastasi disseminate ai reni, al fegato, ai polmoni, al miocardio. Nessuna differenza nel modo di reagire delle cavie giovani e delle vecchie.

Le inoculazioni fatte nel parenchima epatico per infissione coll'ago di platino intriso di coltura recente non determinarono la benchè minima neoformazione che ricor-

dasse la struttura dell'adenoma o del cancro. Di una dozzina di cavie, inoculate direttamente a questo modo quattro morirono spontaneamente nella prima settimana, altre tre morirono in stato di avanzato marasma tra il 25° ed il 40° giorno e le altre vennero uccise a distanza di tempo vario per studiare le sopravvenute alterazioni.

In corrispondenza delle punture d' innesto nel fegato di cavie morte alla 3ª e 5ª giornata si vedevano delle aree di colorito giallastro, rilevate, di forma irregolare, d'aspetto asciutto e consistenti come sostanza caseosa, le quali altro non rappresentavano che focolai di necrosi, ricoperti da tenui deposizioni fibrinose. Queste aree necrotiche che si approfondavano per un certo tratto nello spessore del fegato erano circondate da un alone emorragico. Coll'esame a fresco per disgregazione in soluzione fisiologica si poterono vedere, in mezzo ai resti di cellule epatiche mortificate, molti blastomiceti rotondi od allungati, disposti talora in serie, con doppio contorno manifesto, e con blocchetti di granuli verso il centro.

Nei preparati a doppia colorazione delle sezioni di frammenti fissati ed induriti si scorge intorno alle aree necrotiche una infiltrazione di corpuscoli rossi nel connettivo, ed i capillari appaiono zaffati di corpuscoli rossi. Le cellule epatiche per un certo tratto tutto all'intorno dei focolai necrotici presentano dei vacuoli, hanno il nucleo povero di granuli cromatici, ed i loro limiti non sono sempre netti.

In alcune cavie morte spontaneamente dopo 7-8 giorni dall'inoculazione intraepatica si notarono, ad una certa distanza dalla puntura d'innesto, numerosi nodulini miliari bianchicci i quali erano costituiti quasi esclusivamente da ammassi di blastomiceti: le cellule epatiche erano scomparse ed il connettivo mostrava una insignificante proliferazione. Intorno a questi noduletti non si osservava la benchè minima traccia di reazione neoformativa sia da parte

delle cellule epatiche sia da parte degli epiteli di rivestimento delle vie bilifere.

Due cavie inoculate nel fegato coi primi trapianti delle colture di blastomiceti isolati dai nodi cancerigni morirono tra il 6° e l' 8° giorno per infezione blastomicetica acuta, presentando numerosi focolai miliari d'infiltrazione blastomicetica negli organi interni, come nel fegato, nei reni, nel miocardio. I risultati qui brevemente riassunti dimostrerebbero la grande sensibilità che le cavie hanno verso la specie di blastomicete che ho isolato dal cancro dell'utero e dai rispettivi noduli metastatici recenti.

Nelle cavie che sopravvissero alle inoculazioni di colture di questa 1ª varietà di blastomicete entro parecchi organi ghiandolari (fegato, testicolo, ovaia) e che vennero uccise a periodi di tempo varî fra dieci e quaranta giorni, non si riscontrò mai nei luoghi d'inoculazione nè in altre parti, alcuna neoformazione epiteliale che potesse lontanamente ricordare la disposizione di struttura del cancro o dell'adenoma; si notò soltanto una neoformazione di cellule connettive ovali o fusiformi disposte talora in fascetti che anatomizzandosi limitavano degli spazi entro cui si trovano dei blastomiceti e dei residui di cellule epiteliali.

Anche le infezioni tentate sopra gli epiteli di rivestimento non diedero risultati più soddisfacenti. In due cavie soltanto, alle quali si era strofinato sopra la mucosa prepuziale una piccola quantità di coltura di blastomiceti, dopo di averla raschiata e parzialmente depitelizzata, si notò dopo circa un mese una leggiera iperplasia dell'epitelio e delle papille del derma; la mucosa appariva ad occhio nudo d'aspetto granuloso ed a debole ingrandimento si vedeva disseminata di lievi sporgenze date dall' ipertrofia delle papille, le quali erano rivestite da parecchi strati di nuove cellule epiteliali. Di queste le più superficiali erano cheratificate.

In altre due cavie cui si era praticato la medesima operazione sulla mucosa vaginale non si ottenne alcun risultato.

Le inoculazioni delle colture di questa prima varietà di blastomicete nei conigli, nei ratti bianchi e nel cane non produssero alcuna generale infezione come nella cavia e determinarono soltanto una leggiera neoformazione degli elementi fissi del connettivo nei luoghi di inoculazione, neoformazione simile a quella di natura infiammatoria.

Un reperto presso a poco analogo si ottenne negli animali inoculati colle colture del saccharomyces isolato da un cancro primitivo della faringe e da quelle di altro saccharomyces analogo al lithogenes sviluppatosi in parecchi tubi seminati con un cancro recidivo della mammella in un uomo e coi noduli submiliari metastatici dei polmoni, della milza e dei reni. Una cagna inoculata nelle mammelle posteriori con colture pure di quest'ultima varietà di blastomicete presentò una discreta reazione locale sotto forma di leggero indurimento della ghiandola e con arrossamento diffuso della cute. Questi fenomeni però cessarono dopo una diecina di giorni dall'inoculazione e l'animale stette sempre bene finchè sacrificato dopo parecchi mesi mostrò la mammella perfettamente sana.

Nel seguire questi esperimenti d'inoculazione dei blastomiceti entro i tessuti di animali perfettamente normali ho tenuto dietro alle modificazioni che le cellule blastomicetiche subiscono a contatto degli elementi dei tessuti animali, giovandomi oltre che dell'esame delle sezioni anche dell'esame per digregamento dei tessuti a fresco in una soluzione fisiologica di cloruro di sodio addizionato di piccola quantità di metil violetto. Con tale metodo riesce assai facile il riconoscimento dei blastomiceti sia fuori che entro le cellule animali. In generale nei primi 3-4 giorni le cellule blastomicetiche si allungano talora a forma di biscotto o di pera e si segmentano, disponendosi in serie nel senso del loro maggiore diametro, conservano il doppio contorno ed in mezzo al protoplasma jalino mostrano dei gruppetti di granulazioni poco rifrangenti la luce. Piccoli aggregati di blastomiceti possono permanere a lungo, anche

45 giorni e forse più entro i tessuti degli animali d'esperimento, specialmente nel fegato e nel rene.

B. *Inoculazione di frammenti di tumori in cui si trovarono dei blastomiceti.* — Un reperto sperimentale di un certo interesse ottenni dall'inoculazione di un minutissimo frammento d'un sarcoma endoteliale del cervelletto, sotto la dura madre di un grosso cane bracco. Il tumore era stato raccolto dal cadavere di un fanciullo di 15 anni. — Dall'esame a fresco, per disgregazione, di particelle prese da diversi punti del tumore risultava che il medesimo era costituito da cellule grandi, allungate a guisa di fuso o di falcetto od irregolari e munite di prolungamento, con un nucleo unico, rotondo, relativamente piccolo. Fra queste cellule si scorgevano dei corpi di varia grandezza da 8-10-15 μ di forma rotondeggiante, isolati o raccolti in piccoli gruppi, corpi che facilmente si tingevano coi colori d'anilina nella loro parte centrale, mentre la periferia rimaneva incolore, jalina. Talora questo strato esterno mostrava uno spiccato potere di rifrazione.

Mentre una parte del tumore venne adoperata per allestire delle colture sopra vari mezzi, dai quali si ottenne poi sviluppo di un blastomicete a colonie bianche, un'altra parte venne usata per fissare in alcool ed in bicromato al sublimato, e dal rimanente si tolsero alcuni frammenti da inoculare agli animali.

Ad un grosso bracco, dopo di avere praticata la trapanazione del cranio, seguendo le più scrupolose cautele antisettiche incisi il sacco della dura madre a livello del solco crociato sull'emisfero cerebrale sinistro ed introdussi mediante un ago di platino sterile una piccolissima particella del tumore, tolto dalla parte centrale con istrumenti sterilizzati al calore. Fatta la sutura della dura madre riposi il dischetto osseo e da ultimo praticai la sutura del tessuto muscolare e dei tegumenti. L'animale non mostrò risentirsi gran che dall'operazione, ebbe nella prima setti-

mana temperatura costantemente normale e la guarigione della ferita avvenne per prima intenzione. Senonchè dopo quindici giorni dall'atto operativo il cane cominciò a presentare paresi dell' arto anteriore destro, paresi che andò a poco a poco aumentando d'intensità fino a diventare una vera paralisi. La zampa destra si fece tumida, calda, dolente e dopo 22 giorni si ulcerò in vicinanza dell' articolazione radio carpea. In seguito sopravvenne paresi anche all'arto posteriore del medesimo lato e l'animale stentava a reggersi. Nei tegumenti e nelle pareti del cranio in corrispondenza della praticata operazione nulla si notò d'anormale. La pressione esercitata colle dita era anche discretamente bene tollerata, ed il disco osseo dopo un mese era sufficientenente adeso ai contorni. Dopo quaranta giorni l'animale non poteva più reggersi in causa della paralisi ; a poco a poco cadde in preda a marasmo e morì verso la fine del secondo mese dal praticato innesto.

All'autopsia rimuovendo la calotta cranica si notò che la dura madre, alquanto ispessita, aderiva ai contorni del disco osseo nel luogo ove la trapanazione era stata eseguita. Tale disco presentava sulla superficie interna un aspetto rugoso per riassorbimento della lamina vitrea e di parte della diploe. Nell' allontanare la calotta cranica si notò subito che la dura madre ricopriva ed aderiva tenacemente ad una tumefazione circoscritta, di forma ovalare, che si trovava a ridosso della circonvoluzione perolandica. Tale tumefazione era data da un tessuto neoformato, di colorito grigiastro, di consistenza fibrosa, assai scarsamente vascolarizzato. Occupava una nicchia scavata nella circonvoluzione prerolandica, senza assumere colla sostanza nervosa alcuna intima connessione ; era appiattita e nella sua forma irregolarmente ovolare misurava un diametro maggiore di mm. 22, uno minore di 15 ed uno spessore di mm. 7-8. Lo sviluppo della neoformazione corrispondeva alla località ove era stato introdotto il frammento di sarcoma cerebellare, e la neoformazione erasi originata nella pia madre

cosicchè si mostrava ispessita, opacata e di colore grigiastro anche la pia circostante, nonchè quella che si approfondiva nello spazio fra la circonvoluzione pre e la postrolandica. La dura madre aderiva tenacemente alla parte superficiale della neoformazione, ma tutto all'intorno appariva non modificata, onde si poteva ritenere che questa membrana non fosse stata il punto di partenza della neoplasia.

La struttura istologica di questa grossa massa neoplastica venne studiata sopra frammenti fissati in vari liquidi, nonchè per disgregazione a fresco. Usando quest' ultimo metodo notai subito che gli elementi predominanti erano cellule connettive rotonde, ovali o fusate con prolungamenti; si notavano talora delle cellule grandi, appiattite che ricordavano le cellule endoteliali, talora sottili e fusiformi. Fra questi elementi si scorgevano molti blastomiceti di forma rotonda, di varia grandezza a contorno netto, jalino e con gruppetti di granuli minuti verso il centro. La parte centrale si coloriva molto intensamente colla soluzione sodo metilica. In alcuni preparati per disgregazione si notavano dei corpi più grandi di forma irregolare, a contorno policiclico, d'aspetto jalino, facilmente tingibili. Di queste masse che corrispondevano a dei gruppi di blastomiceti in via di degenerazione aveva già notata la presenza anche nel tumore cerebellare dell'uomo, d'onde era stato tolto il frammento innestato.

L'esame microscopico delle sezioni della massa neoformata lasciò notare una disposizione di struttura simile a quella di certi fibro sarcomi: il tumore era costituito da numerose cellule connettive ovali o fusate circondate da una scarsa sostanza fondamentale, in taluni punti a configurazione fibrillare ed in altri amorfa; ad alcune di queste fibrille si vedevano addossate delle cellule fusiformi in guisa da formare dei fascetti elementari. Non di rado questi fascetti si disponevano parallelamente formando dei fasci più grandi, e questi ultimi si intrecciavano e si anastomiz-

zavano con altri, limitando delle aree irregolari entro cui si notavano fibrille più delicate, alle quali stavano appoggiate delle cellule connettive più giovani, di forma per lo più ovoidale. In mezzo a queste cellule e talora anche entro i fascetti connettivi esistevano numerosi blastomiceti di varia forma e grandezza; ora rotondi, ora ovali, ora allungati ed aventi uno o due strozzamenti; ora piccoli, ora molto grandi. Questi ultimi o si presentavano sotto forma di masse a contorno policiclico, aventi nell' interno due o tre corpiccioli rotondeggianti ed intensamente colorabili, o apparivano come delle masse irregolari con delle striature concentricamente disposte e con delle granulazioni riunite a gruppi. I blastomiceti si potevano, per questi loro caratteri, differenziare con facilità dalle cellule del connettivo e da qualsiasi altro prodotto degenerativo.

Nella parte più profonda della neoformazione il numero degli elementi cellulari era più abbondante e la sostanza intercellulare più scarsa. La corteccia della circonvoluzione pre-rolandica era molto assottigliata per parziale assorbimento dei suoi elementi, in corrispondenza della nicchia in cui era allogato il neoplasma. Le cellule ganglionari erano in preda ad atrofia e taluna di esse aveva subito la degenerazione vitrea. Fra le maglie di neuraglia a trabecole alquanto ispessite si vedevano dei corpi granulosi di Klüge e qualche grosso leucocito polinucleato.

In complesso adunque il tumore riprodotto era un fibroma, ben diverso cioè dal sarcoma endoteliale usato per l'innesto. Anzichè il risultato di un vero e proprio trapianto con modificazione del tipo degli elementi cellulari, ritengo che la neoformazione sia attribuibile alla presenza dei blastomiceti, i quali hanno potuto conservarsi vivi e suscettibili di una certa azione patogena anche fra gli elementi del tumore 24 e più ore dopo la morte. I blastomiceti pertanto, moltiplicandosi fra gli elementi del tumore trapiantato, hanno risvegliato la neoformazione del connettivo della pia madre, allo stesso modo che la potrebbe risvegliare

uno stimolo permanente d'altra natura. Trattandosi di stimolo che ha agito con lievissima intensità, ma progressivamente, in rapporto col moltiplicarsi e col degenerare dei blastomiceti, la neoformazione delle cellule fisse della pia meninge si è svolta gradatamente senza accompagnarsi con infiltrazioni leucocitiche o con modificazioni proprie della infiammazione acuta o subacuta.

Il risultato di quest' esperimento e degli altri sopra citati ci porta alla conclusione che i blastomiceti non si possono considerare come la causa unica o principale dei tumori maligni, non potendosi coll'inoculazione dei medesimi tolti da una coltura pura o da frammenti di neoplasmi riprodurre gli stessi tumori d'onde i blastomiceti derivano. L'influenza della diversità della specie animale che taluno potrebbe invocare a sostegno della teoria parassitaria dei tumori è argomento ipotetico che manca di valore, per far ritenere che i blastomiceti abbiano da essere la causa dei tumori maligni.

Lasciando per ora da parte la questione della modalità colla quale i blastomiceti possono penetrare entro i tumori ricorderò come dalle mie ricerche sia risultato che tale penetrazione non è in tutti i casi attribuibile ad una diffusione post-mortale, nè devesi considerare come l'effetto di inquinamenti verificatisi durante le manipolazioni fatte per coltivare il tessuto dei tumori.

Allo scopo di indagare quale influenza i blastomiceti coltivati fuori dell'organismo potessero esercitare sopra il tessuto del cancro durante la vita ho istituito una serie di esperimenti di inoculazioni di colture di blastomiceti entro alcuni cancri in individui viventi.

Per eseguire tali ricerche mi sono servito di colture pure di blastomiceti isolate da altri cancri e passate una o più volte attraverso l'organismo di cavie, allo scopo di non adoperare blastomiceti che da qualche tempo fossero avvezzi a vegetare nel cancro. Tali colture venivano disgregate in acqua sterile ed in piccole quantità si iniettavano

nello spessore di cancri che si potessero facilmente esaminare dallo esterno. Gli esperimenti fatti si limitarono a sei: due sopra cancri del collo e del corpo dell'utero, tre sopra cancri della mammella, ed uno sopra un cancro del pene.

La reazione verificatasi nel tessuto del cancro dopo l'introduzione dei blastomiceti è stata intensa soltanto nel cancro del pene, il quale subì un rapido rammollimento, con arrossamento della cute circostante e diminuzione dell'infiltrazione cancerigna. Negli altri cancri la reazione è stata più debole, ma della medesima natura. Il rammollimento era dovuto alla maggior degenerazione delle cellule cancerigne nel luogo di introduzione dei blastomiceti. Tale rammollimento fu molto evidente e rapido in due gangli linfatici inguinali infiltrati di cancro, nei quali erano state introdotte poche goccie di un'allungata emulsione di colture di blastomiceti.

Il destino dei blastomiceti iniettati entro questi tumori venne studiato sopra sezioni di frammenti estirpati dal tumore stesso a varie epoche, da due giorni fino a quattro mesi e mezzo. Già fino dai primi giorni i blastomiceti si presentano di forma irregolarmente rotondeggiante e di varia grandezza; taluni hanno un' estremità più grande, quasi rotonda e si assottigliano verso l'estremo opposto, assumendo la forma di una pera. Sono riuniti in piccoli ammassi e si trovano sia nello stroma sia negli alveoli, fra le cellule cancerigne. Queste ultime sono per lo più in preda a necrobiosi ed entro le medesime si scorgono talora dei piccoli blastomiceti.

I blastomiceti dopo parecchi giorni cominciano a rigonfiarsi, a deformarsi, a presentare vacuoli ed a frammentarsi, offrendo dei segni manifesti di degenerazione.

Per indagare fino a qual punto potessero mantenersi vivi entro i tumori e suscettibili di svilupparsi al di fuori di essi ho allestito delle colture con ciascuno dei frammenti dei tumori estirpati a vario periodo di tempo dall' inoculazione ed ho potuto convincermi come ad onta della rapida

degenerazione che spesso i blastomiceti subiscono per effetto del contatto cogli elementi cancerigni, questi blastomiceti si mantengono a lungo viventi entro i cancri e sono suscettibili di svilupparsi al di fuori sopra i terreni artificiali, dopo di essere stati anche per parecchi mesi entro il tessuto del cancro. In un caso infatti di cancro uterino, in cui la morte della paziente avvenne dopo 51 giorni dall'ultima iniezione di coltura di blastomiceti entro lo spessore del tumore si poterono ottenere delle colture pure di blastomiceti a colonie bianche, sia dal corpo dell'utero infiltrato di cancro ed ulcerato, sia dai gangli iliaci e prelombari pure infiltrati di cancro, sia da alcuni noduli cancerigni metastatici dei polmoni. Le colture allestite coi noduli polmonari riuscirono impure per sviluppo di bacteri. In un altro caso di carcinoma uterino, nel quale la morte avvenne quattro mesi e mezzo circa dall'ultima iniezione potei isolare dal tumore principale e da parecchi noduli secondari i blastomiceti in coltura pura.

Il destino dei blastomiceti introdotti nel cancro non è pertanto molto differente da quello dei blastomiceti iniettati nei tessuti normali di alcuni animali sensibili. Molti di essi si conservano in vita; si segmentano, altri cadono in degenerazione.

Rispetto agli elementi del tumore mentre da un lato si osserva nei tratti ove furono iniettati i blastomiceti una discreta infiltrazione parvi cellulare nello stroma e la proliferazione delle cellule fisse dello stesso, dall'altro si assiste ad un aumento della necrobiosi delle cellule proprie del cancro.

Conclusioni

Riassumendo pertanto i principali risultati delle sovraesposte osservazioni si potrebbero formulare le seguenti conclusioni:

1.° I blastomiceti si rinvengono nei tumori piuttosto di rado; con maggiore facilità però si trovano nei tumori maligni ulcerati, aventi sede in parti superficiali del corpo, ed in quelli che recidivano localmente e che danno metastasi multiple a forma di noduli miliari.

2.° Non è dimostrato che la loro presenza sia un fatto legato alla genesi del tumore, ma si deve ritenere come una penetrazione accidentale entro il tumore già sviluppato. Tale penetrazione può verificarsi durante la vita attraverso le ulcerazioni o lungo le vie sanguigne. Non si può escludere che in qualche caso sia dipendente da una diffusione post-mortale.

3.° Alcune varietà di blastomiceti isolati da cancri o sarcomi dell'uomo o di altri animali posseggono un potere patogeno verso certi animali, potere patogeno che si esplica sotto forma di vere infezioni subacute con neoformazioni connettive simili a quelle di natura infiammatoria, o sotto forma di semplici iperplasie.

4.° Nessuna varietà dei blastomiceti isolati dai tumori maligni ha fino ad oggi riprodotto sperimentalmente dei veri tumori eguali a quelli dell'uomo, dai quali i blastomiceti derivavano, anche se gli animali scelti per l'esperimento appartengono a specie che talora vanno spontaneamente soggette allo sviluppo del cancro.

5.° I blastomiceti isolati dal cancro dell'uomo trovano nel tessuto canceroso di altri individui pure della specie umana, condizioni poco favorevoli al loro sviluppo ed al loro accrescimento, però possono conservarsi vivi entro il tessuto del cancro anche per parecchi mesi.

6.° Una tumultuaria introduzione di colture di blastomiceti isolati da cancri dell'uomo entro altri cancri umani in cui non si contenessero prima blastomiceti produce un rammollimento del tumore per rapida degenerazione dei suoi elementi.

7.° Tenuto conto di queste modificazioni e della quantità di blastomiceti che si rinvengono nei giovani noduli metastatici in casi di carcinosi miliari disseminate non sembra infondata l'ipotesi che i blastomiceti possano contribuire alla diffusione dei neoplasmi.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

Fig. 1. Cervello di cane mostrante sulla superficie dell' emisfero sinistro una grossa neoplasia sviluppatasi in seguito ad innesto sotto durale di un piccolo frammento di un sarcoma endoteliale dei plessi coroidei.

d. m. = Dura madre — *T.* Tumore.

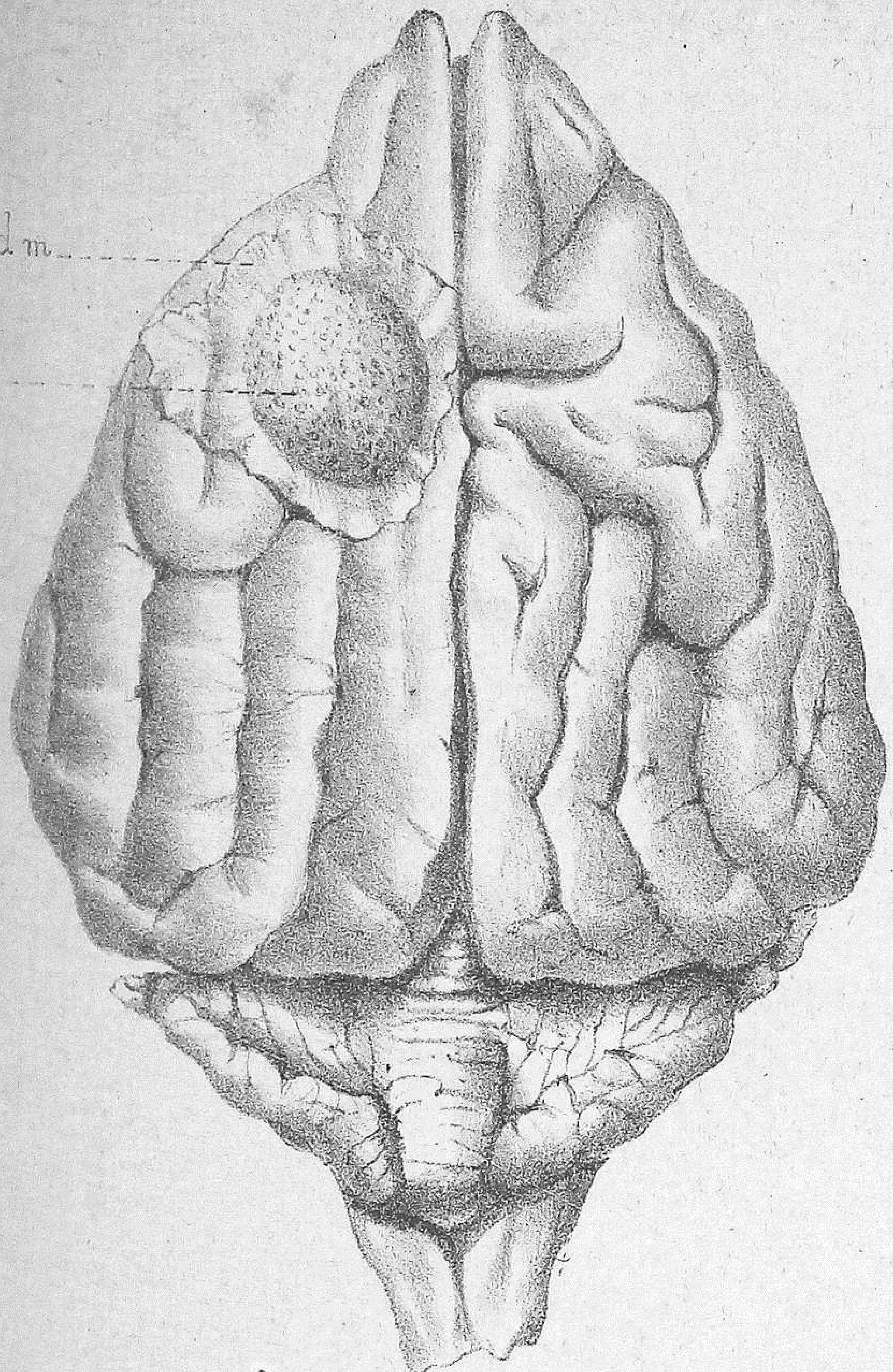
Fig. 2. Sezione frontale di detto cervello, praticata a livello della parte media della neoplasia.

T. Tumore.

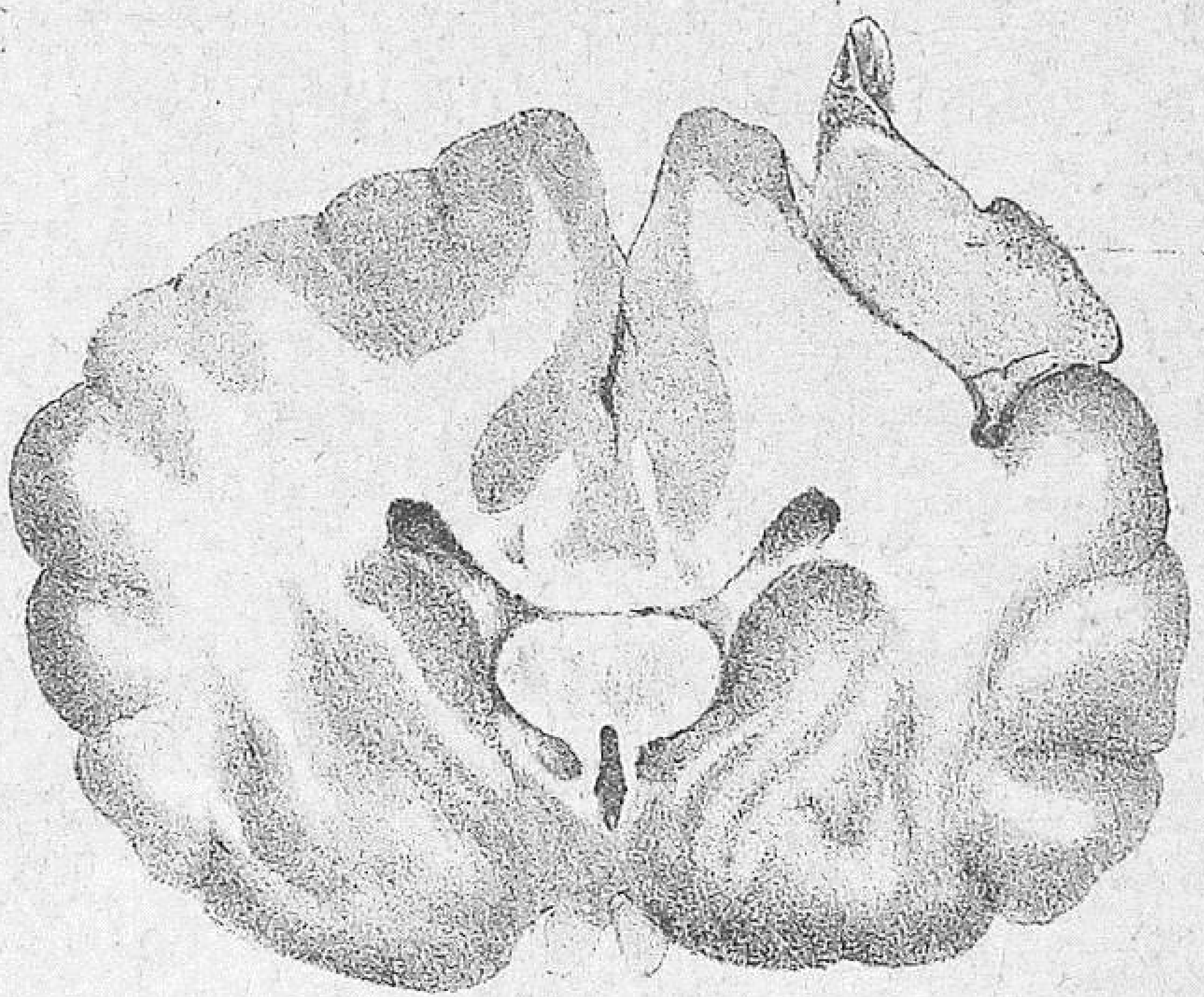
Fig. 3. Varie forme di blastomiceti esistenti nello spessore del tumore — Zeiss. apocr. 2 mm.

Fig. 4. Sezione del tumore vista a forte ingrandimento.

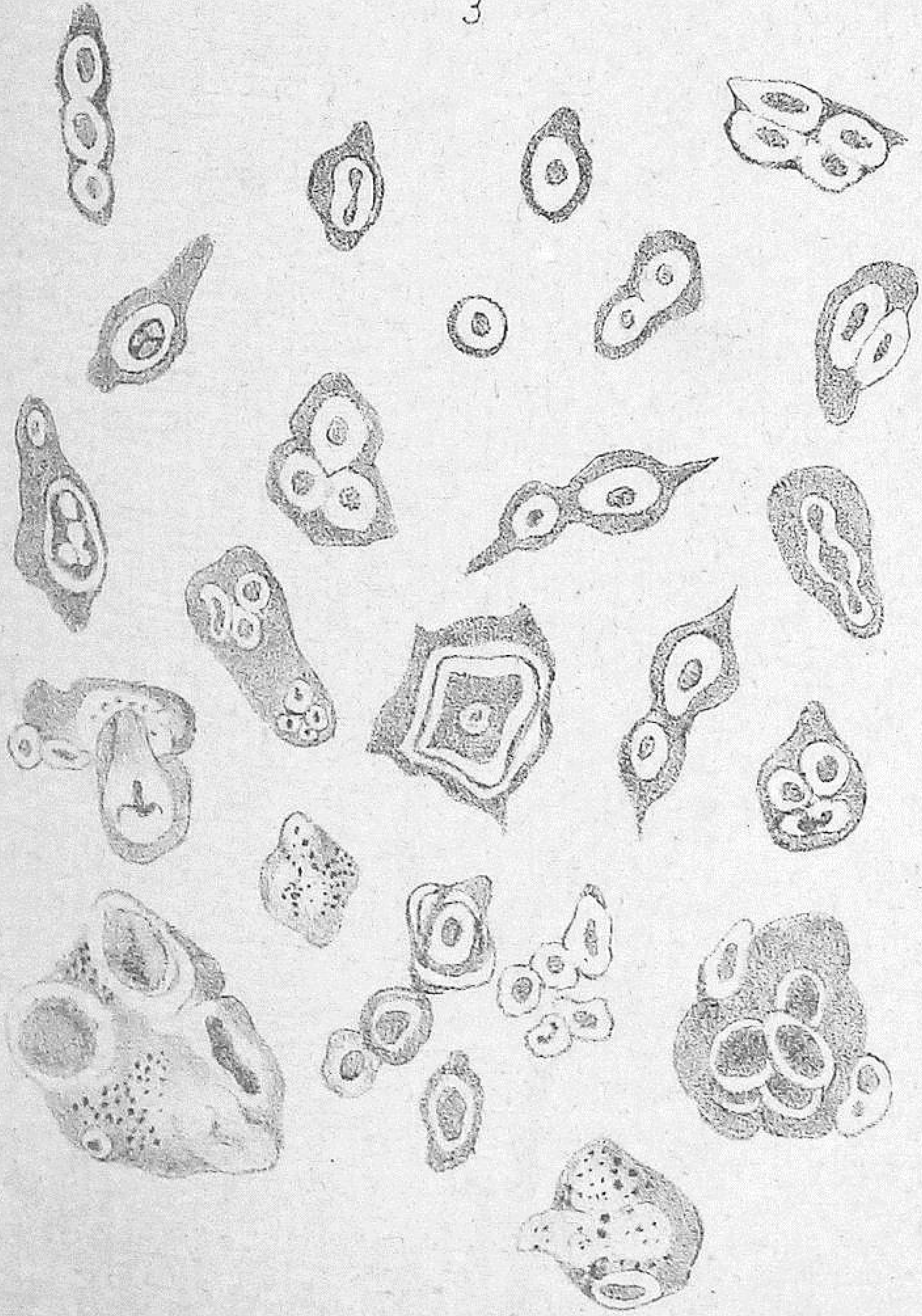
1



2



3



4

